



AUSLEGESCHRIFT

1 280 879

Deutsche Kl.: 12 p - 10/01
30 h - 2,36

Nummer: 1 280 879

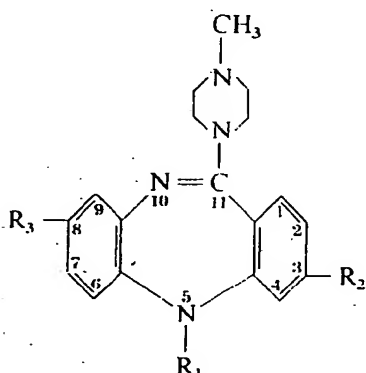
Aktenzeichen: P 12 80 879.6-44 (W 30486)

Anmeldetag: 7. August 1961

Auslegungstag: 24. Oktober 1968

1

Gegenstand der Erfindung sind 11-basisch substituierte 5 H-Dibenzo[b,e]-1,4-diazepine der allgemeinen Formel



(I)

in der R_1 ein Wasserstoffatom oder den Methylrest, R_2 ein Wasserstoff- oder Chloratom, den Methyl- oder Methoxyrest und R_3 ein Wasserstoff- oder Chloratom, den Methyl-, Methoxy- oder Trifluormethylrest bedeutet, wobei mindestens einer der beiden Reste R_2 und R_3 ein Wasserstoffatom bedeutet, und deren Salze.

Die erfindungsgemäßen 11-basisch substituierten 5H-Dibenzo[b,e]-1,4-diazepine und deren Salze sind neue Verbindungen, die als Wirkstoffe in Arzneimitteln Verwendung finden, insbesondere als Antihistaminika, Analgetika und Neuroplegika. Einzelne davon eignen sich zur Behandlung von Depressionen.

Den erfindungsgemäßen Produkten gemeinsam ist die antihistaminäre Wirkung, welche derjenigen des als bestwirksam bekannten Antihistaminikums Mepyraminmaleat [N,N-Dimethyl-N'-(2-pyridyl)-N'-(p-methoxybenzyl)-äthylendiamin-Maleat] meist überlegen ist. Verbindungen mit weniger ausgeprägter Antihistaminwirkung kommt eine starke analgetische und/oder neuroplegische Wirksamkeit zu, welche diejenige des als analgetisch bestwirksam bekannten Codein-Hydrochlorid bzw. diejenige des stark wirksamen Neuroplegikums Chlorpromazin [10-(γ-Dimethylaminopropyl)-3-chlorphenothiazin] übertrifft. Neuroplegisch besonders wirksam sind das 8-Chlor-11-(4-methylpiperazino)-5H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin und seine Säureadditionssalze. Das erfindungsgemäße 5-Methyl-11-(4-methylpiperazino)-5H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin zeigt sowohl das für Neuroplegika als auch das für Antidepressiva typische Wirkungsbild, wobei indessen die einzelnen Wirkun-

11-Basisch substituierte 5H-Dibenzo[b,e]-1,4-diazepine

Anmelder:

Dr. A. Wander A. G., Bern

Vertreter

Dr. Dr. K. Köhler, Patentanwalt,
8000 München 2, Amalienstr. 15

Als Erfinder benannt:

Dr. Jean Schmutz, Muri, Bern

Dr. Fritz Hunziker, Bern

Ernst Fischer, Bolligen (Schweiz)

Beanspruchte Priorität:

Schweiz vom 16. August 1960 (9276),

vom 2. Dezember 1960 (13542)

2

gen dem vorerwähnten Neuroplegikum Chlorpromazin bzw. dem als bestwirksam bekannten Antidepressivum Imipramin [N-(γ-Dimethylaminopropyl)-iminodibenzyl] etwas unterlegen sind. Das gemeinsame Auftreten beider Wirkungen läßt jedoch bei Verwendung dieser Substanz als Antidepressivum gegenüber dem lediglich antidepressiv wirksamen Imipramine gewisse Vorteile erwarten, welche insbesondere bei der Behandlung agitiert Depressionen zum Ausdruck kommen dürften.

In der nachfolgenden Tabelle sind die Wirkungen von erfindungsgemäßen 11-basisch substituierten 5H-Dibenzo[b,e]-1,4-diazepinen zahlenmäßig erfaßt, wobei gleichzeitig auch die Wirkungen der vorerwähnten Vergleichssubstanzen angegeben sind. In der Tabelle sind ferner die intravenösen und/oder oralen Toxizitäten bei der Maus als DL_{50} angegeben.

BEST AVAILABLE COPY

Als Maß für die Antihistaminwirkung wird diejenige Wirkstoffmenge (PD₅₀) angegeben, welche nach oraler Verabreichung die Versuchstiere (Meerschweinchen) zu 50% vor den durch Histamin-Aerosol hervorgerufenen asphyktischen Krämpfen zu schützen vermag. (Für einzelne Verbindungen wurde auf Grund der Voruntersuchungen keine PD₅₀ ermittelt.)

Als Maß für die analgetische Wirkung wird diejenige Wirkstoffmenge (ED₅₀) angegeben, welche nach oraler Verabreichung 50% der Versuchstiere (Mäuse) vor dem durch i. p. Verabreichung von 0,25 ml einer 0,04%igen 2-Phenyl-1,4-benzochinonlösung bewirkten Schmerzsyndrom zu schützen vermag.

Als Maß für die neuroplegische Wirkung dient einerseits diejenige Dosis (ED₅₀), welche die Motilität, d. h. die Laufaktivität der Versuchstiere (Mäuse), auf 50% der Kontrollen herabsetzt. Andererseits ist

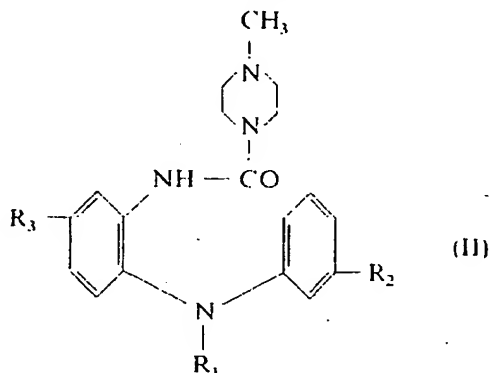
diejenige Dosis (ED₅₀) an Wirkstoff angegeben, bei welcher die zur Erzielung der Weckreaktion (bewirkt durch elektrische Reizung der Formatio reticularis mesencephali) beim Kaninchen benötigte Spannung gegenüber derjenigen, welche beim nicht vorbehandelten Tier erforderlich ist, um 50% erhöht werden muß.

Als Maß für die antidepressive Wirkung ist einerseits diejenige Wirkstoffmenge (ED₅₀) angegeben, welche an der Ratte die durch 60 Minuten später verabreichtes Tetrabenazin (10 mg/kg i. p.; 2-Oxo-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11b H-benzo[a]-chinolizin) hervorgerufenen Haltestarre (Katalepsie) bei 50% der Versuchstiere auf weniger als 30 Sekunden herabsetzt, und andererseits diejenige Wirkstoffmenge (ED₅₀), welche die durch das Tetrabenazin bewirkte Ptosis bei 50% der Versuchstiere aufhebt.

Verbindung	Toxizität		Antihistamin- wirkung Schutz vor asphyktischen Krämpfen PD ₅₀ , mg/kg, p. o. (Meer- schweinchen)	Analgetische Wirkung 2-Phenyl- 1,4-benzo- chinon-Test ED ₅₀ , mg/kg, p. o. (Maus)	Neuroplegische Wirkung		Antidepressive Wirkung		
	DL ₅₀ (Maus)	mg/kg, i. v.			mg/kg, p. o.	Motilitäts- dämpfung ED ₅₀ , mg/kg, p. o. (Maus)	Hemmung der Weck- reaktion ED ₅₀ , mg/kg, i. v. (Kaninchen)	Tetrabenazin- Antagonismus ED ₅₀ , mg/kg, i. p. (Ratte)	
								Katalepsie	Ptosis
11 - (4-Methylpiperazino)- 5 H-dibenzo[b,e]-1,4-di- azepin	26	145	0,7						
3-Methyl- 11 - (4-methyl- piperazino) - 5 H - di- benzo[b,e]-1,4-diazepin	27	160	0,07						
3-Methoxy-11-(4-methyl- piperazino) - 5 H - di- benzo[b,e]-1,4-diazepin	24	200	0,07						
3 - Chlor - 11 - (4-methyl- piperazino) - 5 H - di- benzo[b,e]-1,4-diazepin	37	680	0,2						
8 - Methyl - 11 - (4-methyl- piperazino) - 5 H - di- benzo[b,e]-1,4-diazepin	67	210	0,9						
5-Methyl-8-chlor- 11-(4-methylpiperazino)- 5 H-dibenzo[b,e]-1,4-di- azepin	50	450	1,1	6,8					
8 - Chlor - 11 - (4-methyl- piperazino) - 5 H - di- benzo[b,e]-1,4-diazepin	61	340	1,3	2,95	2,5	1,5			
8-Trifluormethyl- 11-(4-methylpiperazino)- 5 H-dibenzo[b,e]-1,4-di- azepin	56	330	> 30,0	10,0					
5 - Methyl - 11 - (4-methyl- piperazino) - 5 H - di- benzo[b,e]-1,4-diazepin	22	125	0,7		11		18,5	< 10	
Imipramine	35	385			130		12,5	3,5	
Mepyraminmaleat	30	338	2,0						
Chlorpromazin	28	135			3,5	4,8			
Codein-Hydrochlorid ...	68			35					

BEST AVAILABLE COPY

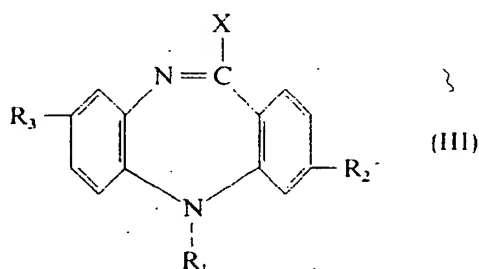
Man erhält die gewünschten Verbindungen, indem man ein Harnstoffderivat der allgemeinen Formel



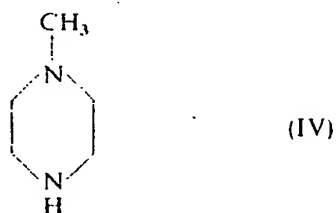
in der R_1 , R_2 und R_3 die obengenannte Bedeutung besitzen, mit der Ausnahme, daß R_1 nicht ein Wasserstoffatom sein kann, dehydratisierenden Bedingungen ausgesetzt, beispielsweise durch mehrstündige Einwirkung von Dehydratisierungsmitteln, wie Zinkchlorid, Aluminiumchlorid, Zinntetrachlorid oder Phosphorsäure, gegebenenfalls in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels von geeignetem Siedepunkt, wie Benzol oder Toluol, vorzugsweise aber durch mehrstündiges Erhitzen mit Phosphoroxychlorid.

Jene Produkte, in welchen R_1 ein Wasserstoffatom ist, erhält man nach diesem Verfahren ausgehend von entsprechenden Verbindungen mit einer abspaltbaren Gruppe, beispielsweise einer Acylgruppe, in 5-Stellung, welche nach erfolgtem Ringschluß abgespalten wird.

Ein weiteres Verfahren zur Herstellung der genannten Verbindungen besteht darin, daß man ein 5-H-Dibenzo[b,e]-1,4-diazepinderivat der allgemeinen Formel



in der R_1 , R_2 und R_3 die obengenannte Bedeutung besitzen und X ein Halogenatom oder eine höchstens 3 Kohlenstoffatome aufweisende Alkoxy- oder Alkylmercaptogruppe darstellt, mit N-Methylpiperazin der Formel



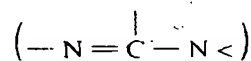
umsetzt. Dabei werden für die Herstellung jener Produkte, in welchen R_1 nicht ein Wasserstoffatom bedeutet, Imidhalogenide als Ausgangsstoffe bevorzugt, während es für die Herstellung von Produkten,

in welchen R_1 ein Wasserstoffatom bedeutet, günstiger ist, von Imidothioäthern auszugehen.

Die Umsetzung des Imidhalogenids, Imidoäthers oder Imidothioäthers mit N-Methylpiperazin erfolgt zweckmäßig, indem man die Komponenten, je nach ihren physikalischen Eigenschaften eventuell unter Verwendung eines inerten Verdünnungsmittels, wie Dioxan, Xylol, Mesitylen oder Decahydronaphthalin, während einiger Stunden bis zu mehreren Tagen auf eine Temperatur von vorzugsweise über 150°C erhitzt, sei es durch Erhitzen unter Rückfluß oder im Einschlußrohr. Das N-Methylpiperazin wird dabei vorzugsweise in mindestens dreifachem molarem Überschuß verwendet. Die Reaktion wird oftmals durch Säure katalysiert, wofür dem Reaktionsgemisch einige Tropfen Eisessig (z. B. 5 Tropfen auf 10 g der Diazepinverbindung) zugesetzt werden können. Nach Einengen des Reaktionsgemisches verteilt man den Rückstand zweckmäßig zwischen Äther und Wasser und entzieht die gebildete Base z. B. durch Extraktion mit verdünnter Salzsäure oder Essigsäure. Aus der nötigenfalls mit Kohle geklärten Hydrochlorid- oder Acetatlösung kann man die Base mit Ammoniak ausfällen und, falls sie gut kristallisiert und in Äther schwer löslich ist, direkt durch Abfiltrieren isolieren, anderenfalls in Äther aufnehmen und die ätherische Lösung in üblicher Weise durch Auswaschen mit Wasser und Trocknen mit Natriumsulfat aufarbeiten. Die weitere Reinigung erfolgt durch Umkristallisieren oder Hochvakuumdestillation.

Soweit von einem Ausgangsstoff entsprechend Formel III, worin R_1 ein Wasserstoffatom bedeutet, ausgegangen wurde, kann in 5-Stellung gewünschtenfalls nachträglich in an sich bekannter Weise eine Methylgruppe eingeführt werden.

Die nach einem dieser Verfahren erhaltenen Basen der Formel I sind gelb, in den meisten Fällen kristallisierbar, sonst im Hochvakuum unzersetzt destillierbar und besitzen schon auf Grund der Amidgruppe



genügende Basenstärke, um mit anorganischen und organischen Säuren, beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Äpfelsäure, Weinsäure oder Toluolsulfonsäure, in Wasser beständige Salze zu bilden, in welcher Form die Produkte ebenfalls verwendet werden können.

Die Ausgangsstoffe der allgemeinen Formel II lassen sich nach an sich bekannten Methoden gewinnen, z. B. durch Umsetzen entsprechender o-Aminodiphenylamine erst mit Kaliumcyanat oder mit Phosgen und anschließend mit N-Methylpiperazin der Formel IV.

Die Ausgangsstoffe der allgemeinen Formel III erhält man beispielsweise durch thermische Cyclisierung entsprechend substituierter o-Amino-diphenylamino-o'-carbonsäuren zum Lactam, dessen tautomere Form der Formel III entspricht, worin X eine Hydroxylgruppe ist. Durch Behandeln des Lactams einerseits mit Phosphorpentasulfid in siedendem Pyridin erhält man das in Alkalilauge lösliche, gelbe Thiolactam (Formel III; $X = \text{SH}$; tautomere Form), und daraus durch Alkylierung mit Alkali und Dialkylsulfat den Imidothioäther (Formel III; $X = \text{S}$).

Alkyl), beide Stufen mit guter Ausbeute. Andererseits gewinnt man aus dem Lactam durch Behandeln mit einem Gemisch aus Phosphoroxychlorid und Phosphorpentachlorid das Imidchlorid und in entsprechender Weise die anderen Imidhalogenide.

Beispiel 1

4,15 g des wie unten erhaltenen N-Methyl-2-(4-methylpiperazino)-carbonamido-4-chlor-diphenylamins werden mit 40 ml Phosphoroxychlorid während 9 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird hierauf im Vakuum eingedampft, und der Rückstand wird zwischen Äther und verdünnter Ammoniaklösung verteilt. Die Ätherphase wird mit Wasser gewaschen und mit verdünnter Essigsäure erschöpfend extrahiert. Aus der essigsauren Lösung wird die Base mit konzentrierter Ammoniaklösung frei gelegt und in Äther aufgenommen. Die Ätherphase wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand erhält man nach Kristallisation aus Äther-Petroläther 2,6 g (66% der Theorie) 5-Methyl-8-chlor-11-(4-methylpiperazino)-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin vom Schmelzpunkt 163 bis 165°C.

Das in diesem Beispiel verwendete Ausgangsmaterial erhält man wie folgt: Eine Lösung von 6,98 g N-Methyl-2-amino-4-chlor-diphenylamin und 3,64 g wasserfreiem Triäthylamin in 30 ml absolutem Toluol werden innerhalb einer Stunde unter Rühren und Eis-Kochsalz-Kühlung zu einer Lösung von etwa 3,3 g Phosgen in 50 ml Toluol getropft. Nach 3stündigem Rühren bei 20°C werden 12 g N-Methylpiperazin zugetropft. Nach weiterem 3 1/2 stündigem Rühren und Stehenlassen über Nacht wird das Reaktionsgemisch im Vakuum zur Trockne eingeeengt, und der Rückstand wird zwischen Äther und verdünnter Ammoniaklösung verteilt. Die Ätherphase wird zweimal mit Wasser gewaschen und mit verdünnter Essigsäure erschöpfend extrahiert. Aus der essigsauren Lösung wird die Base mit konzentrierter Ammoniaklösung frei gelegt und in Äther aufgenommen. Die Ätherphase wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Als Rückstand erhält man 4,15 g rohes N-Methyl-2-(4-methylpiperazino)-carbonamido-4-chlor-diphenylamin.

Beispiel 2

6,5 g 8-Chlor-11-methylmercapto-5H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin werden mit 16 g N-Methylpiperazin und 4 Tropfen Eisessig während 100 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird hierauf im Vakuum eingedampft, und der Rückstand wird unter gelindem Erwärmen mit verdünnter Essigsäure behandelt. Die essigsaure Lösung wird zur Abtrennung von etwas Ungelöstem filtriert und mit Kohle geklärt. Die Base wird mit konzentrierter Ammoniaklösung ausgefällt, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Kristallisation aus Aceton-Petroläther erhält man 5,38 g (69% der Theorie) 8-Chlor-11-(4-methylpiperazino)-5H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin in Form von gelben Prismen vom Schmelzpunkt 182 bis 183°C.

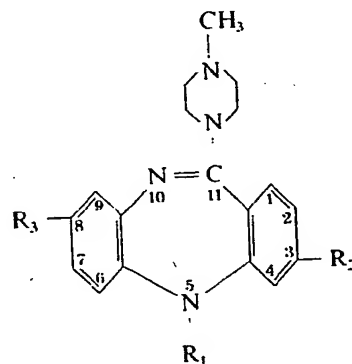
In analoger Weise wie in den oben beschriebenen Beispielen erhält man aus den entsprechenden Ausgangsstoffen die in der nachfolgenden Tabelle ge-

nannten Produkte. Darin haben R₁, R₂ und R₃ die Bedeutung der entsprechenden Substituenten in den Verbindungen der Formeln I, II und III. In der Kolonne rechts bedeutet Ae Äther, Pe Petroläther und Ac Aceton.

Beispiel	R ₁	R ₂ bzw. R ₃	Schmp. der Base
3	H	H	184 bis 185°C (aus Ae/Pe)
4	—CH ₃	H	124 bis 125°C (aus Ae/Pe)
5	H	8-OCH ₃	182 bis 184°C (aus Ae/Pe)
6	—CH ₃	8-OCH ₃	139°C (aus Ae/Pe)
7	H	3-CH ₃	168 bis 170°C (aus Ae/Pe)
8	H	8-CH ₃	188 bis 190°C (aus Ae/Pe)
9	—CH ₃	8-CH ₃	171 bis 173°C (aus Ae/Pe)
10	H	3-Cl	169 bis 171°C (aus Ae/Pe)
11	H	3-OCH ₃	212 bis 214°C (aus Ae/Pe)
12	H	8-CF ₃	193 bis 194°C (aus Ae/Pe)

Patentansprüche:

- 11-Basisch substituierte 5H-Dibenzo[b,e]-1,4-diazepine der allgemeinen Formel



in der R₁ ein Wasserstoffatom oder den Methylrest, R₂ ein Wasserstoff- oder Chloratom, den Methyl- oder Methoxyrest und R₃ ein Wasserstoff- oder Chloratom, den Methyl-, Methoxy- oder Trifluormethylrest bedeutet, wobei mindestens einer der beiden Reste R₂ und R₃ ein Wasserstoffatom bedeutet, und deren Salze.

2. 8-Chlor-11-(4-methylpiperazino)-5H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin und seine Salze.

In Betracht gezogene Druckschriften:
Österreichische Patentschrift Nr. 207 846;
britische Patentschrift Nr. 738 013;
Journal of the Chemical Society. 1959. S. 885 bis 889.

BEST AVAILABLE COPY